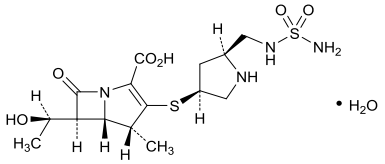
ドリペネム水和物

Doripenem Hydrate



$C_{15}H_{24}N_4O_6S_2 \cdot H_2O$：438.52

(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-Hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-3-{(3*S*,5*S*-5-[(sulfamoylamino)methyl]pyrrolidin-3-ylsulfanyl}-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

[*364622-82-2*]

本品は定量するとき，換算した脱水物1 mg当たり970 ～ 1020 μg(力価)を含む．ただし，本品の力価は，ドリペネム($C_{15}H_{24}N_4O_6S_2$：420.50)としての量を質量(力価)で示す．

性状　本品は白色～微黄褐白色の結晶性の粉末である．

本品は水にやや溶けにくく，メタノールに溶けにくく，エタノール(99.5)にほとんど溶けない．

本品は光により徐々に微黄褐白色となる．

確認試験

（１）　本品の水溶液(1→50000)につき，紫外可視吸光度測定法〈*2.24*〉により吸収スペクトルを測定し，本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はドリペネム標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める．

（２）　本品につき，赤外吸収スペクトル測定法〈*2.25*〉の臭化カリウム錠剤法により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はドリペネム標準品のスペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める．

旋光度〈*2.49*〉　$[\alpha]_D^{20}$：＋33 ～ ＋38° (脱水物に換算したもの0.25 g，水，25 mL，100 mm)．

ｐＨ〈*2.54*〉　本品0.3 gを水30 mLに溶かした液のpHは4.5 ～ 6.0である．

純度試験

（１）　溶状　本品0.2 gを水20 mLに溶かした液につき，濁度試験法〈*2.61*〉により試験を行うとき，澄明であり，色の比較試験法〈*2.65*〉の第2法により試験を行うとき，その色は比較液Y4より濃くない．

（２）　重金属〈*1.07*〉　本品1.0 gをとり，硫酸で潤した後，緩く蓋をし，弱く加熱して炭化する．以下第2法により操作し，試験を行う．比較液には鉛標準液2.0 mLを加える(20 ppm以下)．

（３）　類縁物質

(i)　本品20 mgを水10 mLに溶かし，試料溶液とする．この液1 mLを正確に量り，水を加えて正確に100 mLとし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液20 μLずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフィー〈*2.01*〉により試験を行う．それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき，試料溶液のドリペネムに対する相対保持時間約2.2の類縁物質A，約2.5の類縁物質B及び約3.2の類縁物質Cのピーク面積は，標準溶液のドリペネムのピーク面積の1／10より大きくなく，試料溶液のドリペネム，上記及び相対保持時間約2.1以外のピークの面積は，標準溶液のドリペネムのピーク面積の1／20より大きくない．また，試料溶液のドリペネム及びドリペネムに対する相対保持時間約2.1のピーク以外のピークの合計面積は，標準溶液のドリペネムのピーク面積の1／2より大きくない．

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：230 nm)

カラム：内径4.6 mm，長さ15 cmのステンレス管に5 μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する．

カラム温度：30℃付近の一定温度

移動相A：リン酸二水素カリウム2.04 gを水に溶かして1000 mLとした液に，リン酸水素二カリウム2.61 gを水に溶かして1000 mLとした液を加えてpH 5.6 ～ 5.7に調整する．この液970 mLにアセトニトリル30 mLを加える．

移動相B：リン酸二水素カリウム2.04 gを水に溶かして1000 mLとした液に，リン酸水素二カリウム2.61 gを水に溶かして1000 mLとした液を加えてpH 5.6 ～ 5.7に調整する．この液700 mLにアセトニトリル300 mLを加える．

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する．

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ～ 15	100	0
15 ～ 45	100 → 50	0 → 50
45 ～ 50	50 → 0	50 → 100
50 ～ 55	0	100

流量：毎分1.0 mL

面積測定範囲：ドリペネムに対する相対保持時間約0.2のピークの後から注入後55分まで

システム適合性

検出の確認　：標準溶液1.5 mLを正確に量り，水を加えて正確に50 mLとする．この液20 μLから得たドリペネムのピーク面積が，標準溶液のドリペネムのピーク面積の2.1 ～ 3.9%になることを確認する．

システムの性能：標準溶液20 μLにつき，上記の条件で操作するとき，ドリペネムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ5000段以上，1.3以下である．

システムの再現性：標準溶液20 μLにつき，上記の条件で試験を3回繰り返すとき，ドリペネムのピーク面積の相対標準偏差は0.95%以下である．

(ii)　本品20 mgを水10 mLに溶かし，試料溶液とする．この液1 mLを正確に量り，水を加えて正確に100 mLとし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液20 μLずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフィー〈*2.01*〉により試験を行う．それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき，試料溶液のドリペネムに対する相対保持時間約0.5の類縁物質Dのピーク面積は，標準溶液のドリペネムのピーク面積の2／5より大きくない．

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：215 nm)

カラム：内径4.6 mm，長さ15 cmのステンレス管に5 μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルー強アニオン交換基シリル化シリカゲルを充塡する．

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：リン酸9 mLに水 200 mLを加えた後，トリエチルアミン20 mLを加える．さらに水を加えて2000 mLとする．この液にリン酸を加えてpH 5.7 ～ 5.9に調整する．この液950 mLに液体クロマトグラフィー用アセトニトリル50 mLを加える．

流量：ドリペネムの保持時間が約10分になるように調整する．

システム適合性

検出の確認：標準溶液2 mLを正確に量り，水を加えて正確に20 mLとする．この液20 μLから得たドリペネムのピーク面積が，標準溶液のドリペネムのピーク面積の7 ～ 13%になることを確認する．

システムの性能：試料溶液1 mLに0.1 mol/L塩酸試液1 mLを加え，25±5℃で15分間放置した後，水を加えて100 mLとする．この液20 μLにつき，上記の条件で操作するとき，類縁物質D，ドリペネムの順に溶出し，その分離度は5以上である．また，類縁物質Dのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ300段以上，0.7 ～ 1.3であり，ドリペネムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ5000段以上，0.7 ～ 1.3である．

システムの再現性：標準溶液20 μLにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，ドリペネムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である．

(iii) 本品20 mgを水10 mLに溶かし，試料溶液とする．この液1 mLを正確に量り，水を加えて正確に100 mLとし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液20 μLずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う．それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき，試料溶液のドリペネムに対する相対保持時間約1.8，約2.2及び約2.3のピーク面積は，それぞれ標準溶液のドリペネムのピーク面積の1／20，7／100及び1／20より大きくない．

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：310 nm)

カラム：内径4.6 mm，長さ25 cmのステンレス管に3 μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充塡する．

カラム温度：30℃付近の一定温度

移動相A：過塩素酸11 mLをとり，水を加えて500 mLとする．この液100 mLをとり，水を加えて1000 mLとする．この液600 mLに水100 mLを加えた液に，過塩素酸ナトリウム一水和物2.81 gに水を加えて1000 mLとした液を加えてpH 1.9 ～ 2.0に調整する．この液900 mLにアセトニトリル100 mLを加える．

移動相B：過塩素酸11 mLをとり，水を加えて500 mLとする．この液100 mLをとり，水を加えて1000 mLとする．この液600 mLに水100 mLを加えた液に，過塩素酸ナトリウム一水和物2.81 gに水を加えて1000 mLとした液を加えてpH 1.9 ～ 2.0に調整する．この液300 mLにアセトニトリル200 mLを加える．

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する．

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ～ 25	100	0
25 ～ 55	100 → 0	0 → 100
55 ～ 60	0	100

流量：毎分0.8 mL

システム適合性

検出の確認：標準溶液2.5 mLを正確に量り，水を加えて正確に50 mLとする．この液20 μLから得たドリペネムのピーク面積が，標準溶液のドリペネムのピーク面積の3.5 ～ 6.5%になることを確認する．

システムの性能：標準溶液20 μLにつき，上記の条件で操作するとき，ドリペネムのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ15000段以上，1.3以下である．

システムの再現性：標準溶液20 μLにつき，上記の条件で試験を3回繰り返すとき，ドリペネムのピーク面積の相対標準偏差は0.95%以下である．

水分〈2.48〉 4.0 ～ 5.0% (0.3 g，容量滴定法，逆滴定).

強熱残分〈2.44〉 0.1%以下(1 g).

定量法 本品及びドリペネム標準品(別途本品と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく)約25 mg(力価)に対応する量を精密に量り，それぞれを水に溶かし，正確に200 mLとし，試料溶液及び標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液10 μLずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い，それぞれの液のドリペネムのピーク面積A_T及びA_Sを測定する．

ドリペネム($C_{15}H_{24}N_4O_6S_2$)の量[μg(力価)]

$= M_S \times A_T / A_S \times 1000$

M_S：脱水物に換算したドリペネム標準品の秤取量[mg(力価)]

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：300 nm)

カラム：内径4.6 mm，長さ15 cmのステンレス管に5 μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充塡する．

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：0.02 mol/Lリン酸二水素カリウム試液90 mLに，リン酸水素二カリウム3.48 gを水に溶かして1000 mLとした液を加えてpH 5.6 ～ 5.7に調整する．この液100 mLに水を加えて正確に1000 mLとした液970 mLにアセトニトリル30 mLを加える．

流量：ドリペネムの保持時間が約15分になるように調整する．

システム適合性

システムの性能：標準溶液10 μLにつき，上記の条件で操作するとき，ドリペネムのピークの理論段数及びシ

ンメトリー係数は，それぞれ5000段以上，1.3以下である．

システムの再現性：標準溶液10 μLにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，ドリペネムのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である．

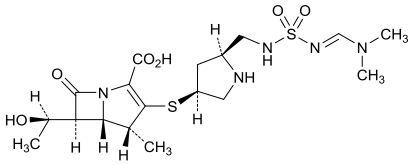
貯法

保存条件　2 ～ 8℃に保存する．

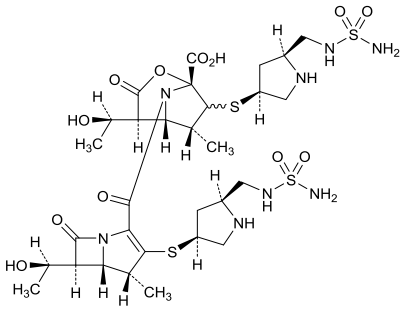
容器　気密容器．

その他

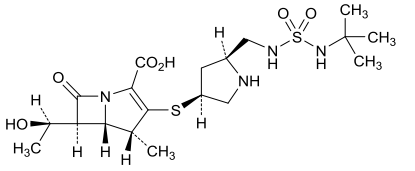
類縁物質A：(4*R*,5*S*,6*S*)-3-{(3*S*,5*S*)-5-[({*N*-[(*E*)-(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}アミノ)メチル]ピロリジン-3-イルスルファニル}-6-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸



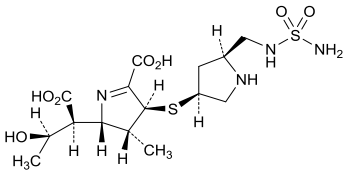
類縁物質B：(1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-8-[(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-3-{(3*S*,5*S*)-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]ピロリジン-3-イルスルファニル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボニル]-6-メチル-3-オキソ-7-{(3*S*,5*S*)-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]ピロリジン-3-イルスルファニル}-2-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-1-カルボン酸



類縁物質C：(4*R*,5*S*,6*S*)-3-[(3*S*,5*S*)-5-({[*N*-(1,1-ジメチルエチル)スルファモイル]アミノ}メチル)ピロリジン-3-イルスルファニル]-6-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸



類縁物質D：(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[(1*S*,2*R*)-1-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル]-3-メチル-4-{(3*S*,5*S*)-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]ピロリジン-3-イルスルファニル}-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピロール-5-カルボン酸



---

9. 01　標準品の(1)の項に次を追加する．

ドリペネム標準品

9. 42　クロマトグラフィー用担体・充填剤の項に次を追加する．

オクタデシルー強アニオン交換基シリル化シリカゲル，液体クロマトグラフィー用　液体クロマトグラフィー用に製造したもの．